6 . 1 7 3



(19) SU (11) 1827797 (13) A3

(51) 6 A 61 K 9/08, 31/245

Комитет Российской Федерации по патентам и тозарным знакам

## прописание изобретения

к патенту

BCEPOCCHACKAR

INTENTHO-TEXHWECKAR

BN5/1NOTEKA

(21) 4927859/14 (46) 20.05.96 Emm. No 14 (72) Леоницов Н.Н. (22) 30.04.91 аностезии гила. Цехью изобретении миллетронишение **МЕСТНОАИЛСТЕЗИРУЮШЕЙ** активности, синжение побочного действии, (71) Временный межотрасивной научно-тех-инческий коллектии "Биоэффект" увеличение сроком годности за ечет - повышения стабельности лекарственного про-(73) Recentative H.B. парата. Цель достигается за счет того, что М.Д. Лекарственные (56) Машковский лскарственный, препарат для висстения, глаз средства т.1. с.332-333. (34) лекарственный препарат для содержит в качестве действующего вещества β-форму длязнна и растворитель при следующем соотношении компонентов, мас %: А-форма дикання 0,05 - 0,5; рас-творитель 99,5 - 99,95. АНЕСТЕЗИЯ ГЛАЗ (57). Изобротение относитея к фармация ж может быть исплаваналю в медицино для

A 3

182779

N

1827797

Изобретание относится к фермации и может быть использовано в медицине для внестезии глаз.

Целью изобретения является повышение местиовнестезирущей активности, снижение побочного действия и уваличение сроков годности за счет повышения стабильности лекарственного протврата.

Цвль достигается зв счет того, что лекарственный препарат для енестезии гляз содержит в качестве действующего виществар-форму диквина и фармацаетический растворитель при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

**β-Форма диквинз** 0,05-0,5 Фармацевтический растворитель 99,15-99,95

В качестве фармацевтического растворителя может быть использован любой растворитель, применяемый для приготовления глазных капель.

В отличие от прототить предложенный препарат для анестезии глев в качестве двиструющего вещества со-держил  $\beta$ -форму дикамна, ранее не применяющую в медицинской, в том числе в глазной практу же.

В-Форма гидрохлорида 2-диметиламиновтилового акира п-бутиламинобензовной жислоты (дикамна) известна как вновь синтезированное биологически активное вещест-

β-Фоэм дикамна представляет собой мельмайший ристаллический порошок балого цвета, ; тетворимый в вода и спирте, практически лерастворимый в зфире. В отпрактически лерастворимый в зфире. В отпрактически лерастворимы в хлороформе. Водный раствор (1%) и меет значение рН в пределах 4.5-6.0. Новая кристаллическая модификация дикамня (β-форма) жарактеризуется одним эндотермическим эффектом плавления при 148,6±0,3°С и сладующими значениями межилоскостных ресстояний о и относительных интенсивностай рефлаксов;

Jorn	. 11.Å	Jem	Ã.b ·	
3	26,140 -	1	4,137	
100	12,755	· 5	4,001	5
27	£,538	3	3,949	
6	6,380	5	3,828	
2	6.117	5 3 7	3,585	
6	<b>5.64</b> 4	7	3.515	
12	5,491	3	3.427	5
<del>5</del> 6	<b>5.09</b> 6	· 3	3,342	
17	4.874		3,310	
10	4.486	3 3 4	3,170	
15	4,244	4 .	3,158	
7	4,418	4	3,149	

	1	3,054	. 1	2,514
	2	2,979	1	2,454
	1	2.944	1	2,419
	ŧ	2,903	• 1	2.346
•	4	2,824	1	2,308
	2	2,798	. 1	2,256
	3	2,762	` <b>t</b>	2,232
	2	2.744	1 -	2,166
,	2	2,678	1	2,008
•	1	2,631	2	1,953
	1	2,570	1	1,691
	1	2,534	1	1.584

Способ получения новой кристаллической модификации диквина ( \$\beta\$ - формы) заключается в том, что рествор фармакопейного диквина в воде или органическом растворителе или в их смеси охлаждают хладагентом со скоростью не ниже \$\beta\$ Суми до полной кристаллизации раствора с последующим отделением полученных сумсталлов и их сушкой. При этом в качестве олганического растворителя может бить использован этвнол, а в качестве хладагента жидкий азот, сушка может быть осуществлена вакуумированием при давлении не выше 10° мм рт.ст.

Выбор концентрации  $\beta$ -формы дикаина обусловлен тем, что только в указанном им арвале концентрации проявляется высокти местноаместезирующия эффект, не сопровождаемых побочными дабатвиями. При комцентрации  $\beta$ -формы дикаина

При концентрации  $\beta$ -формы дикания наже 0,15% местновностезирующий эффект лекарственного препарата резхо снижается, а при концентрации выше 0,5% наблюдаются признаки побочного действияволнистость и матовость поверхности главного яблока.

Лекарственный препарат может содержить алкильное производное целлюлозы (метил. этил, пропил и т.д.), поскольку всв они вызывают увеличенив вязкости капель, что способствует наиболее эффективному использованию действующего вещества.

Лекарственный препарат (глазные капли) готовят следующим образом. В емкость загружают рассиятанное количество 6 - формы дикаина. В другую емкость загружают рассчитанное количество натрия хлорида, добавляют 1/4 объема воды очищенной и перемашивают. После растворения веществ все растворы отивают в одну емкость, добавляют воды очищенной до заданного объема и перемещивают.

Полученные растворы разливают в сухие стерильные флаконы, укупоривают стерильными пробками и стерилизуют насыщенным водяным паром под давлениям при 120°С в течение 8 мин. Хранят препарат при темпе-

1827797

ратуре не выше 25°C в защищенном от сеств месте. Срок годности 12 мес. (срок наблю-

Высокая местновнестезирующея активность В-формы диквина позволяет снивить 5 его конпентрацию в чеквостаснием препарате в сревнении с прототипом в три и более раз и, таким образом, значительно уменьшить токсичность препарата.

Лекерственный препарат с метилцеялюловой готовили следующим образом. К рассчитанному количеству матилцеллюло-зы добавляют 1/2 объема воды очищенной и помещают в холодильних на 10-12 ч для 15 набухания и растворения, после чего рас-

кинета собратения

АНЕСТЕЗИИ ГЛАЗ

Лекерственный препарат для внестезми глаз, содержащий дикани и растворитель. опинивющийся тем, что. с целью повышения местновиестезирую-

твор фильтруют, В емкость загружают рассчитенное количество  $\beta$ -формы дикаина, В другую емкость загружают рассчитенное количество натрия клорида, добавляют 1/4 объема воды очищенной и перемещивают. После растворения ващести все растворы сливают, добавляют воды очищенной до заданного объема и перемешивают,

Полученные объемы разливают е сухие стерильные флаконы, укупоривают стерильными пробками и стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением при 120°C в течение 8 мин. Хранят препарат при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Срок годности 12 мес.

щей активности, снижения побочного ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ 20 деястемя и увеличения сроков годности за счет повышения стабильности, є качестве действующего вещества он со-держит  $\beta$  -форму дикаина при следую-щем соотношении компонентов, мас. %: β форма дикаина 0.05 - 0,5; раствори-25 тель 99,5 - 99,95.

Редвитор	Составитель Н. Леонидов Техред М.Моргентал	Корректор	Л.Пилипенко
Закез 295	Тираж НПО "Поиск" Роспатента 113035, Москев, Ж-35, Раушская наб	Подписное	•
	TTOSSES, INCOMES, MISS, Taywords 180.	₩7/ <del>0</del>	

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарине, 101



(19) SU (11) 1827797 (13) A3

(51) 6 A61K9/08, A61K31/245

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ, ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ (POCNATEHT)

# (12) ОПИСАНИЕ **ИЗОБРЕТЕНИЯ**

к патенту СССР

Статус: по данным на 19.09.2005 - прекратил действие, но может быть восстановлен

- (14) Двта публикации: 1996.05.20
- (21) Регистрационный номер заявки: 4927859/14
- (22) Дата подачи заявки: 1991,04,30
- (46) Дата публикации формулы изобретения: 1996.05.20
- (56) Аналоги изобретения: Машковский М.Д. Лекарственные средства, т.1, с.332-333.
- (71) Имя заявителя: Временный межотраслевой научно-технический коллектив "Биоэффект"
- (72) Имя изобретателя: Леонидов Н.Б.
- (73) Имя патентообладателя: Леонидов

# (54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ ГЛАЗ

Изобретение относится к фармации и может быть использовано в медицине для анестезии глаз. Целью изобретения является повышение местноанастезирующей активности, снижение побочного действия, увеличение сроков годности за счет повышения стабильности лекарственного препарата. Цель достигается за счет того, что лекарственный препарат для анестезии глаз содержит в качестве действующего вещества В- форму дикаина и растворитель при следующем соотношении компонентов. мас. %: b- форма дикаина 0,05 - 0,5; растворитель 99,5 - 99,95.

#### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к фармации и может быть использовано в медицине для анестезии глаз.

Целью изобретения является повышение местноанестезирущей активности, снижение побочного действия и увеличение сроков годности за счет повышения стабильности лекарственного препарата.

Цель достигается за счет того, что лекарственный препарат для анестезии глаз содержит в качестве действующего вещества В-форму дикаина и фармацевтический растворитель при спедующем соотношении компонентов, в мас. В-Форма дикаина 0,05-0,5

Фармацевтический растворитель 99,15-99,95

В качестве фармацевтического растворителя может быть использован любой растворитель, применяемый для приготовления глазных капель.

В отличие от прототипа предложенный лекарственный препарат для анестезии глав в качестве

действующего вещества содержит  $\beta$  -форму дикаина, ранее не применяемую в медицинской, в том числе в глазной практике.

β -Форма гидрохлорида 2-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламинобензойной кислоты (дикаина) известна как вновь синтезированное биологически активное вещество.

β -Форма дикаина представляет собой мельчайший кристаллический порошок белого цвета, растворимый в воде и спирте, практически нерастворимый в эфире. В отличие от известного фармакопейного дикаина β -форма растворима в хлороформе. Водный раствор (1%) имеет значение рН в пределах 4,5-6,0. Новая кристаллическая модификация дикаина (β -форма) характеризуется одним эндотермическим эффектом плавления при 148,6±0,3°C и следующими значениями межплоскостных расстояний d и относительных интенсивностей рефлексов: J<sub>отн</sub> d, J<sub>отн</sub> d, 3 26,140 1 4,137 100 12,755 5 4,001 27 8,538 3 3,949 6 6,380 5 3,828 2 6,117 3 3,585 6 5,644 7 3,515 12 5,491 3 3,427 56 5,096 3 3,342 17 4,874 3 3,310 10 4,486 3 3,170 15 4,244 4 3,156 7 4,418 4 3,149 1 3,064 1 2,514 2 2,979 1 2,454 1 2,944 1 2,419 1 2,903 1 2,346 4 2,824 1 2,308 2 2,798 1 2,256 1 2,762 1 2,232 2 2,744 1 2,166 2 2,678 1 2,008 1 2,631 2 1,953 1 2,570 1 1,691 1 2,534 1 1,584

Способ получения новой кристаллической модификации дикаина ( **β** -формы) заключается в том, что раствор фармакопейного дикаина в воде или органическом растворителе или в их смеси охлаждают хладагентом со скоростью не ниже 8°С/мин до полной кристаллизации раствора с последующим отделением полученных кристаллов и их сушкой. При этом в качестве органического растворителя может быть использован этанол, а в качестве хладагента жидкий азот, сушка может быть осуществлена вакуумированием при давлении не выше 10-2 мм рт.ст.

Выбор концентрации  $\beta$  -формы дикаина обусловлен тем, что только в указанном интервале концентраций проявляется высокий местноанестезирующий эффект, не сопровождаемый побочными действиями.

При концентрации  $\beta$  -формы дикаина ниже 0,05% местноанестезирующий эффект лекарственного препарата резко снижается, а при концентрации выше 0,5% наблюдаются признаки побочного действия- волнистость и матовость поверхности глазного яблока.

Лекарственный препарат может содержать алкильное производное целлюлозы (метил, этил, пропил и т.д.), поскольку все они вызывают увеличение вязкости капель, что способствует наиболее эффективному использованию действующего вещества.

Лекарственный препарат (глазные капли) готовят следующим образом. В емкость загружают рассчитанное количество β формы дикаина. В другую емкость загружают рассчитанное количество натрия хлорида, добавляют 1/4 объема воды очищенной и перемешивают. После растворения веществ все растворы сливают в одну емкость, добавляют воды очищенной до заданного объема и перемешивают.

Полученные растворы разливают в сухие стерильные флаконы, укупоривают стерильными пробками и стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением при 120°С в течение 8 мин. Хранят препарат при температуре не выше 25°С в защищенном от света месте. Срок годности 12 мес. (срок наблюдения).

Высокая местноанестезирующая активность  $\beta$  -формы дикаина позволяет снизить его концентрацию в лекарственном препарате в сравнении с прототипом в три и более раз и, таким образом, значительно уменьшить токсичность препарата.

Лекарственный препарат с метилцеллюлозой готовили следующим образом. К рассчитанному количеству метилцеллюлозы добавляют 1/2 объема воды очищенной и помещают в холодильник на

Стр. 3 из 4

10-12 ч для набухания и растворения, после чего раствор фильтруют. В емкость загружают рассчитанное количество β -формы дикаина. В другую емкость загружают рассчитанное количество натрия хлорида, добавляют 1/4 объема воды очищенной и перемешивают. После растворения веществ все растворы сливают, добавляют воды очищенной до заданного объема и перемешивают.

Полученные объемы разливают в сухие стерильные флаконы, укупоривают стерильными пробками и стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением при 120°С в течение 8 мин. Хранят препарат при температуре не выше 25°С в защищенном от света меств. Срок годности 12 мес.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственный препарат для анестезии глаз, содержащий дикаин и растворитель, отличающийся тем, что, с целью повышения местноанестезирующей активности, снижения побочного действия и увеличения сроков годности за счет повышения стабильности, в качестве действующего вещества он содержит β -форму дикаина при следующем соотношении компонентов, мас. b -форма дикаина 0,05 0,5; растворитель 99,5 99,95.

Стр. 4 из 4

1827797

### ИЗВЕЩЕНИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИИ ПРАВОВОГО СТАТУСА

Код изменения правового статуса

РА4А - Прекращение действия авторского свидетельства

СССР на изобретение на территории Российской

Федерации и выдача патента Российской Федерации на

изобретение на оставшийся срок

Номер бюллетеня

15/1997

Дата публикации бюллетеня

1997.05.27

(73) Имя патентообладателя

ЛЕОНИДОВ Н.Б.

Документ

В формате PDE

Код изменения правового статуса

MM4A

Пояснение

Досрочное прекращение действия патентов РФ из-за

неуплаты в установленный срок пошлин за поддержание

патента в силе

Дата публикации бюллетеня

2005.01.10

Номер бюллетеня

200501

Дата прекращения действия патента

2004.05.01